

Molecular characterization of haemoglobinopathies in the Surinam population

Citation for published version (APA):

Codrington, J. F. (1992). *Molecular characterization of haemoglobinopathies in the Surinam population*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19921126jc>

Document status and date:

Published: 01/01/1992

DOI:

[10.26481/dis.19921126jc](https://doi.org/10.26481/dis.19921126jc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

SUMMARY

SUMMARY

The basis of the investigation described in this thesis is the study of haemoglobinopathies in the Surinam population. Special attention has been paid to newly developed and advanced techniques, such as polymerase chain reaction (PCR) and its application to techniques, such as oligonucleotide specific probing (dot blot) and single strands' DNA sequencing (ss DNA). Were possible, clinical data of the Surinam patients with haemoglobinopathies have been compared with similar patient groups described elsewhere to investigate similarities or differences. Until now, the lack of adequate knowledge in the field of haemoglobinopathies is responsible for a certain rigidity in the medical management of haemoglobinopathy patients. It is not excluded that this rigidity in some cases leads to excess morbidity and even premature death of these patients.

The patients' material for investigation has been collected randomly from the Paramaribo hospital clinics (Academic Hospital, Diaconessenhuis, 's Lands Hospitaal and St.Vincentius Hospital) and from patients and their relatives who were known with the disease to the medical staff and general practitioners. A total number of blood samples from over 600 individuals have been studied. It should be mentioned that most samples were obtained from the hospital where the majority of births is found ('s Lands Hospitaal).

In *chapter 1* a review is given on haemoglobinopathy. Attention has been paid to classification and expression regulation of the different globin genes. It has been explained that selective expression of individual globin genes during ontogenesis is regulated on the level of gene transcription by:

- a) cis-acting regulatory control DNA sequences that are part of a globin gene or are nearly within the globin gene cluster, and
- b) trans-acting regulatory proteins interacting with the control sequences.

In paragraph 5 of this review numerous models have been proposed to explain the properties of the different regulation sequences.

Several haemoglobin variants with their pathophysiological consequences, which are found in the Surinam population, have also been discussed.

In the paragraph on thalassaemia, the α -thalassaemias were discussed as the first group. They are caused by deletion (the deletion types) or mutations (non-deletion types) of (or in) one to four of the α -genes. The resulting disorders involve various degrees of imbalance between α - and β -chain synthesis, and patients can be classified using haematological, biochemical and molecular criteria.

β -Thalassaemia is an extremely heterogeneous group of disorders of haemoglobin synthesis, and is due to a decrease (β^+) or absence (β^0) of β -

globin chain synthesis. More than 100 different β -thalassaemia genes have been identified. At the molecular level, β -thalassaemia is due to deletions of part or all of the β -globin gene (deletion types) or more often to point mutations which include single base changes, and deletions and insertions of one to four nucleotides (non-deletion types). A special form of β -thalassaemia are the δ - β -thalassaemias, which are associated with extensive deletions of varying lengths, involving the δ -, the β - and often the γ -genes. They are characterized by a normal Hb A₂-level (1.6-3.5%), a markedly raised Hb F level and varying degrees of anaemia in the heterozygote patient. All the so far characterized δ - β types are the result of non homologous recombinations in sopecific parts of the genome.

The last group of thalassaemias discussed in this review are the HPFH's (Hereditary Persistence of Fetal Haemoglobin). HPFH is a clinically benign condition characterized by the continued expression of one or both of the γ -genes in adult life; these genes are normally expressed at significant levels in the fetal period only. HPFH's are classified by molecular analysis in deletion- or non-deletion types.

The use of restriction endonuclease for the detection of normal variations in DNA structures (polymorphism) is described in the last paragraph of this review chapter.

In *chapter 2*, methods and techniques and also the biological specimens used in our investigations are described in detail.

Chapter 3 deals with structural haemoglobin variants found in the population of Surinam.

Chapter 3a. Three different haemoglobinopathies, i.e. HbS, Hb Chad [α 23(B4)Glu→Lys], and α -thal-2(-3.7kb) have been observed in eight members of a family. The propositus had all three abnormalities, while her mother and four of her half-brothers had Hb Chad together with an α -thal-2 heterozygosity or homozygosity. Gene-mapping and dot-blot analysis of amplified DNA identified a G→A mutation in codon 23 of the α 2 β 1 hybrid gene resulting in the Gly→Lys substitution. The quantity of α -Chad chain averaged 31.5% in its carriers with an additional α -thal-2 heterozygosity [α ^{Chad}(-3.7 kb)/ α (-3.7 kb)]. These quantities are considerably higher than those reported for families from Chad, China and Japan; the low levels of 14.5-24% Hb Chad in members of these families suggest a mutation on a chromosome with two α -globin genes [α α ^{Chad}/ α α or α ^{Chad} α / α α].

In *chapter 3b* the most common Hb variant in the Surinam population, i.e. HbS, is described.

Haematological and genetic data have been collected for twelve SS, one SC

and four S- β -thal patients and their relatives. Haplotyping, using ^{32}P -labelled oligonucleotide specific probes, identified haplotypes #19 and #20 as the major types among the Surinam population. Both haplotypes have been reported to originate from West and Central Africa. These results suggest that the β^s gene among Surinamese was introduced by the slave trade, common in the 19th century in that part of the world. Haematological data showed that AS individuals are clinically normal, while the SS patients have a severe anaemia with a variety of complications, comparable to those observed for SS patients from Africa and the United States of America. The AS individuals did not have significantly increased levels of circulating foetal haemoglobin (HbF < 1%), while the foetal Hb level in the twelve SS patients averaged about 10%.

Chapter 4 deals with thalassaemias in the Surinam population.

In *chapter 4a*, it is described that twenty Surinamese families with β -thal were screened for particular mutations using ^{32}P labelled oligonucleotide probes, sequence analysis and gene mapping. Thirteen different mutations were detected. The IVS-I-5 (G \rightarrow C) was the most frequently observed, being present in six of the twenty families, followed by the frameshift at codons 41/42 (-TTCT) that was observed in three families. The Creole and Javanese ethnic groups were the most heterogeneous. Seven different mutations [-88 (C \rightarrow T); -29 (A \rightarrow G); codons 41/42 (-TTCT); codon 47 (+A); IVS-I-849 (A \rightarrow G); IVS-II-1 (G \rightarrow A); -28 (A \rightarrow G); 1.393 kb deletion] were found in eight Creole families and four mutations in five Javanese families [IVS-I-5 (G \rightarrow C); codons 8/9 (+G); codon 35 (-C); IVS-I-2 (T \rightarrow C)]. Three different β -thal alleles were detected in six Hindustani families [IVS-I-5 (G \rightarrow C); codons 41/42 (-TTCT), and a $\delta\beta$ -thal due to a 31.6 kb deletion]. One family, of Libanese origin, had the frameshift at codons 41/42 (-TTCT). A unique frameshift mutation was detected in one family belonging to the Surinam Creole group [codon 47 (+A)].

In *chapter 4b*, haematological and Hb composition data are presented for fourteen members of a Surinam family (and for one unrelated subject) with either a β -thal heterozygosity [five with the -29 (A \rightarrow G) β^+ mutation and five with the IVS-II-849 (A \rightarrow G) β^0 mutation] or a compound heterozygosity (the five remaining patients). Identification of the mutation was by hybridization of amplified DNA with ^{32}P -labelled synthetic oligonucleotides. The data indicate distinct differences between the two groups of heterozygotes, mainly in degree of microcytosis and hypochromia, in Hb A₂ levels, and in the level of $^{\alpha}\gamma$ (high in the -29 heterozygotes and low in the IVS-II-849 heterozygotes). The five compound heterozygotes had a thalassaemia intermedia with high Hb F levels (high $^{\alpha}\gamma$), elevated Hb A₂, and Hb A levels comparable to those

seen in patients with a homozygosity for the -29 mutation or with the combination of this β^+ -thal and Hb S. An α -thal-2 heterozygosity (-3.7 kb deletion) was present in two patients. Their haematological data were improved over those for the patients with four α -globin genes; one was the mother of two sets of twins. The high $^{\circ}\gamma$ value in the Hb F of the compound heterozygotes suggests that the high Hb F production in the condition is mainly directed by the chromosome with the -29 (A→G) mutation.

Chapter 4c: Hb A₂ and its variant Hb A₂' or B₂ [α 16(A13)Gly→Arg] were quantitated in the blood of subjects with three different types of β -thal, and with the δ -B₂ anomaly *in cis* or *in trans* to the β -thal determinant. In one family, the δ -B₂ mutation was *in cis* to a newly discovered codon 47 (+A) frameshift. The levels of Hbs A₂ and B₂ were nearly the same and about 70% higher than those in simple Hb B₂ heterozygotes. In two additional families, the δ -B₂ variant was *in trans* to either a deletional β -thal (1392 bp) involving part of the β -globin gene and part of the β -globin gene promoter, or to the -88 (C→T) promoter mutation. In both instances, the Hb B₂ level was increased by 80%, but the Hb A₂ level was increased by ~270 and ~200% respectively. These data indicate two mechanisms that will cause an increase in δ chain production. One is consistent with a general mechanism concerning the relative excess of α chains in β chain deficiencies which will combine with δ chains to form variable levels of Hb A₂, dependent upon the severity of the β chain deficiency. The second concerns the loss of β -globin gene promoter activity, perhaps by an absence of (or decreased) binding of (a) specific protein(s) to this segment of DNA, and a concomitant increase in δ -globin gene promoter activity *in cis*.

In *chapter 4d*, compound heterozygosity for the combination HbE and β -thalassaemia is described.

During our survey for haemoglobinopathies in the Surinam population, six families were observed with Hb E- β -thal. A detailed comparison was made of the clinical condition, haematological data, Hb composition, and types of alleles present in these Surinam E- β -thal patients and with those of 28 patients from Malaysia, China and Georgia (USA). The majority of the 28 patients were attending a haematology clinic in Kuala Lumpur (Malaysia), five were from the southern part of China, and the one patient (D.D) from Georgia was of mixed Korean-Italian descent. All patients from Surinam with the E- β -thal condition were descendants of immigrants from Indonesia or India. A total of 54 chromosomes from 27 individuals were analyzed, mainly by hybridization with specific oligonucleotide probes after DNA amplification. Six different β -thal mutations, including the β^E mutation, were detected in the six Surinam families; also detected was a rare splice junction mutation,

IVS-I-2 (T→C), which was previously found in an American Black teenager and in an Algerian child.

Chapter 5 describes a unique form of $\delta\beta$ -thal that has been observed in two generations of a Surinam family of Asian-Indian descent. The propositus is a 19-year-old female who received monthly blood transfusions. DNA from members of this family were studied through restriction enzyme analysis. Gene mapping studies showed no abnormal α -globin gene rearrangements in any of the six family members. Studies on the β -globin gene locus using the β -IVS-II and pRK 28 probes, indicated the presence of an extensive deletion including the β , δ and $\psi\beta$ genes. The 3' breakpoint of this deletion maps 1 kb 3' to the γ gene, while the deletion ends approximately 10 kb 3' to the β gene, just outside a region of repetitive sequences named Kpn 1 or L1. The minimum size for this deletion is estimated to be 31.6 kb. An IVS-I-5 (G→C) mutation causing β -thal was present in the propositus, *in trans* of the $\delta\beta^0$ deletion. Rather high foetal Hb levels (16-29%) were observed in the Surinam ($\delta\beta$)⁰ heterozygotes with a $\alpha\gamma:\gamma$ ratio averaging 85:15.

SAMENVATTING

SAMENVATTING

De studie van haemoglobinopathiën in de Surinaamse samenleving, met behulp van nieuw ontwikkelde technieken zoals de polymerase chain reaction (PCR) en daaraan gekoppelde technieken zoals oligonucleotide specifieke probing (dot blot) en enkele strengs DNA (ss DNA) sequencing, vormen de basis van het in dit proefschrift beschreven onderzoek. Waar mogelijk zijn bij het in dit proefschrift beschreven onderzoek, klinische gegevens van Surinaamse haemoglobinopathiepatiënten vergeleken met vergelijkbare groepen in de literatuur om analogieën of verschillen aan te tonen. Het ontbreken tot nu toe van voldoende kennis op dit gebied leidt nog tot een verstarring in het nemen van beslissingen rond het medisch handelen bij haemoglobinopathie patiënten, dit kan vervolgens tot een verkorting van de levensduur van deze patiënten aanleiding geven.

Het patiëntenmateriaal is random verzameld uit de diverse ziekenhuisinstellingen (Academisch Ziekenhuis, Diakonessenhuis, 's Lands Hospitaal, Sint Vincentius Ziekenhuis) van Paramaribo en van patiënten en hun familieleden die bij de artsen bekend stonden als haemoglobinopathie patiënten. In totaal werden zo bloedmonsters van meer dan 600 individuen bestudeerd. Hierbij werden tevens 201 navelstreng-bloedmonsters bestudeerd om zodoende de frequentie van haemoglobineafwijkingen in de Surinaamse samenleving te bepalen. Dit materiaal werd v.n.l. verzameld uit het ziekenhuis met de meeste bevallingen per jaar n.l. 's Lands Hospitaal.

In *hoofdstuk 1* wordt een overzicht gegeven van de diverse haemoglobino-pathiën, waarbij tevens aandacht besteed is aan de classificatie en de expressie-regulatie van de diverse globinegenen. Aangegeven wordt dat de selectieve expressie van individuele globinegenen gedurende de ontogenese gereguleerd wordt op het niveau van gen transcriptie door:

- a) cis-acterende regulatie van DNA sequenties welke weefsel specifieke en ontwikkelings specifieke patronen van expressie vertonen;
- b) trans-acterende regulatie eiwitten die in interactie zijn met de regulatie-DNA sequenties.

Verschillende modellen die voorgesteld worden om de eigenschappen van de verschillende regulatiesequenties te verklaren worden in paragraaf 5 van deze review besproken. Verder worden de diverse haemoglobinevarianten die in de Surinaamse samenleving aangetoond zijn tezamen met hun pathofysiologie besproken.

Bij de thalassaemieën worden allereerst de α -thalassaemieën besproken. Deze zijn onderverdeeld in de deletie en de non-deletie typen. Het resultaat van deze deleties bestaat uit verschillende gradaties van onbalans tussen α

en β ketens. Door gebruik te maken van haematologische, biochemische en moleculaire criteria kunnen patiënten geclassificeerd worden. De β -thalassaemie is een extreem heterogene groep van Hb synthese afwijkingen en wordt veroorzaakt door een verminderde (β^+) of afwezige (β^0) productie van het β -globine. Er zijn meer dan 100 verschillende β -thalassaemie genen geïdentificeerd. Op moleculair niveau wordt β -thalassaemie veroorzaakt door deleties van gedeelten of van alle β -globinegenen, of veel vaker door punt mutaties, wat inhoudt single base veranderingen en deleties of inserties van 1 tot 4 nucleotiden. Een bijzondere vorm van β -thalassaemie zijn de δ - β -thalassaemieën die gekarakteriseerd worden door een normaal HbA₂ niveau (1,6 - 3,5%), een sterk verhoogd HbF gehalte, en verschillende gradaties van anaemie bij de heterozygote patiënt. Alle tot nu toe ontdekte δ - β typen zijn het resultaat van niet homologe recombinaties in specifieke gedeelten van het genoom.

De laatste groep van thalassaemieën welke in deze review besproken worden zijn de HPFH's (Hereditary Persistence of Fetal Haemoglobin). Dit is een klinisch benigne conditie, gekarakteriseerd door de continue expressie van één of beide γ -globine genen bij volwassenen. De γ -genen worden normaliter alleen tijdens het foetale stadium in voldoende kwantiteit geproduceerd. De HPFH's worden moleculair genetisch ingedeeld in deletie en niet-deletie typen.

Haplotypering met behulp van restrictie enzym analyse voor het aantonen van normale variaties in DNA-structuren (polymorfisme) wordt beschreven in de laatste paragraaf van dit hoofdstuk.

In *hoofdstuk 2* worden de methoden, technieken en het bij het onderzoek gebruikte materiaal uitgebreid beschreven.

Hoofdstuk 3 behandelt structurele varianten van haemoglobine in de bevolking van Suriname.

In *hoofdstuk 3a* wordt een Surinaamse familie beschreven waarbij 3 verschillende haemoglobinopathiën, HbS, HbChad [α_{23} (B₄) Glu \rightarrow Lys], en α -thal-2 (-3,7 kb) werden gevonden. De propositus had alle 3 abnormaliteiten, terwijl haar moeder en 4 van haar half-broers het HbChad haemoglobine hadden tezamen met een α -thalassaemie-2 heterozygotie of homozygotie. Gene mapping en dot-blot analyses van geamplificeerd DNA toonden een G \rightarrow A mutatie in codon 23 van het $\alpha_2\alpha_1$ hybridegen welke resulteerde in een Glu \rightarrow Lys substitutie. Het percentage van de α -Chad keten bij de heterozygote dragers die een additionele α -thalassaemie-2 heterozygotie [α^{Chad} (-3,7 kb/ $\alpha\alpha$)] hadden, bedroeg gemiddeld 31,5%, en 43% bij de 2 heterozygote α -Chad dragers met een additionele α -thalassaemie-2-homozygotie [α^{Chad} (-3,7 kb) / α (3,7 kb)]. Deze percentages zijn aanzienlijk

hoger dan die gepubliceerd zijn voor families uit Chad, China en Japan. Het lage percentage van 14,5-24% Hb Chad bij leden van deze families duidde op een mutatie van een chromosoom met 2 α -globine genen [$\alpha\alpha^{\text{Chad}}/\alpha\alpha$ of $\alpha^{\text{Chad}}\alpha/\alpha\alpha$].

In *hoofdstuk 3b* wordt de meest voorkomende Hb-variant in de Surinaamse samenleving besproken, nl. het HbS. Haematologische en genetische gegevens zijn verzameld van twaalf SS, één Sc en vier S- β -thalassaemie patiënten en hun families. Door middel van haplotypering, waarbij gebruik gemaakt is van ^{32}P gelabelde oligonucleotide specifieke probes, zijn de haplotypen #19 en #20 aangetoond als de meest voorkomende in de Surinaamse samenleving. Beide haplotypen zijn afkomstig uit West en Centraal Afrika. Deze resultaten geven weer dat het β^S gen welke aanwezig is in de Surinaamse bevolking, geïntroduceerd is ten tijde van de slavenhandel in de 19^e eeuw. Haematologische gegevens tonen aan dat de AS individuen klinisch normaal zijn, terwijl de SS patiënten een ernstige anemie hadden met een variëteit van complicaties, vergelijkbaar met die, geobserveerd zijn voor SS patiënten uit Afrika en de Verenigde Staten van Amerika. De As individuen hadden geen significante verhoging van circulerend foetaal haemoglobine (HbF < 1%), terwijl bij de 12 SS patiënten het foetaal haemoglobine gemiddeld 10% bedroeg.

Uit bestudering van 201 navelstrengbloedjes blijkt dat 10% van de creolen drager is van het sikkelcel gen, een percentage welk elders (USA, Nederland) ook gevonden wordt voor de negroïde populatie.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van de verschillende vormen van thalassaemie in Suriname.

In *hoofdstuk 4a* worden de verschillende β -thalassaemie genen die gekarakteriseerd zijn tijdens dit onderzoek weergegeven. Twintig Surinaamse families met β -thalassaemie werden gescreend, voor specifieke mutaties, waarbij gebruik gemaakt is van ^{32}P -gelabelde oligonucleotide probes, sequencing en gene mapping. Dertien verschillende mutaties werden er ontdekt.

De IVS I-5 (G \rightarrow C) werd het meest aangetoond, en was aanwezig in zes van de 20 families, gevolgd door de frame shift van codons 41/42 (- TTCT) welke bij 3 families werd aangetroffen. De Javaanse en Creoolse ethnische groep waren de meest heterogene. Zeven verschillende mutaties [-88 (C \rightarrow T); -29 (A \rightarrow G); codons 41/42 (-TTCT); codon 47(+A); IVS-II-849 (A \rightarrow G); IVS-II-1 (G \rightarrow A); -28 (A \rightarrow G); 1,393 kb deletie] werden gevonden in 8 creoolse families en vier mutaties in vijf Javaanse families [IVS 1-5 (G \rightarrow C); codons 8/9 (+G); codon 35 (-C); IVS-I-2 (T \rightarrow C)]. Drie verschillende β -thalassaemie allelen werden ontdekt bij 6 Hindoestaanse families [IVS 1-5

(G → C); codons 41/42 (-TTCT) en een δ - β thalassaemie met een deletie van 31,6 kb].

Een familie van Libanese origine had de frameshift codon 41/42 (-TTCT). Een unieke frameshift mutatie werd ontdekt in een Surinaams Creoolse familie [codon 47 + (A)].

In *hoofdstuk 4b* wordt een grote Surinaamse familie van Creoolse origine beschreven, waarbij een dubbele heterozygotie voor een β^+ en een zeldzame β^0 thalassaemie werd gevonden. Haematologische en Hb compositie data zijn weergegeven voor 14 leden van deze Surinaamse familie (en voor één niet gerelateerd individu) met een β -thalassaemie heterozygotie [vijf met de -29 (A → G) β^+ mutatie en vijf met de IVS II-849 (A → G) β^0 mutatie] of een dubbele heterozygotie (de vijf resterende patiënten).

Identificatie van de mutatie werd verricht d.m.v. hybridisatie van geamplificeerd DNA met ^{32}P -gelabelde synthetische oligonucleotiden. De resultaten indiceren duidelijke verschillen tussen de 2 heterozygote groepen, voornamelijk in de mate van microcytosis en hypochromie, in HbA_2 waarden, en in de waarden van G_γ (hoog bij de -29 heterozygoten en laag in de IVS II-849 heterozygoten). De vijf dubbele- heterozygoten vertoonden een thalassaemie intermediair met verhoogde HbF (hoge G_γ), verhoogd HbA_2 en HbA waarden vergelijkbaar met die van patiënten homozygoot voor de -29 mutatie of met de combinatie van deze β^+ thalassaemie en HbS. Een α -thalassaemie-2 heterozygotie (-3,7 kb deletie) was aanwezig bij 2 patiënten. Hun haematologische waarden waren beter t.o.v. de patiënten met vier α -globine genen; één daarvan was de moeder van twee tweelingen. De hoge G_γ waarde van het HbF van de dubbele heterozygoten geeft aan dat de hoge HbF productie bij deze conditie voornamelijk afkomstig is van het chromosoom met de -29 (A → G) mutatie.

In *hoofdstuk 4c* worden o.a. twee Surinaamse families, beiden van "mixed" origine beschreven, waarbij HbA_2 en zijn variant HbA_2' of B_2 [δ 16 (A 13) Gly → Arg] werd gekwantificeerd uit het bloed van deze individuen. Verder waren er ook β -thalassaemieën genen *in cis* of *in trans* van de δ - B_2 variant aanwezig. In één familie was δ - B_2 mutatie *in cis* van het nieuw ontdekte codon 47 (+ A) frame shift β -thalassaemie gen. De percentages van HbA_2 en B_2 waren vrijwel identiek, maar 70% hoger dan de HbB_2 heterozygoten zonder een thalassaemie conditie. In twee andere families was de δ - B_2 variant *in trans* van een deletie β -thal (1392 bp), waarbij een gedeelte van het β -globine gen en een gedeelte van de β -globine promotor betrokken is, en in het tweede geval de -88 (C → T) promotor mutatie. In beide gevallen was het HbB_2 percentage met 80% verhoogd, terwijl het HbA_2 percentage verhoogd was met respectievelijk 270 en 200%. Deze

gegevens indiceren 2 mechanismen welke betrokken zijn bij de verhoging van de δ -keten productie. Het ene is consistent met het algemene mechanisme, dat ervan uitgaat dat de relatieve overproductie van α -ketens bij β -keten deficiënties zal combineren met δ ketens om zodoende variërende percentages van HbA₂ te vormen, afhankelijk van de ernst van de β -keten deficiëntie. Het tweede mechanisme neemt het verlies van het β -globine gen in aanmerking, veroorzaakt door de afwezigheid of verminderde binding van (een) specifieke eiwit(ten) aan dit DNA segment, met een gelijktijdig optreden van een verhoging van de promotor activiteit van het δ -globine gen *in cis*.

In *hoofdstuk 4d* wordt de dubbel heterozygotie voor de combinatie HbE en een β -thalassaemie gen beschreven. Gedurende het onderzoek naar haemoglobinopathiën in de Surinaamse populatie zijn 6 families gevonden met de combinatie HbE- β -thalassaemie. Een uitgebreide vergelijking werd gemaakt van de klinische condities, haematologische data, Hb compositie en de typen β -thalassaemie allelen, aanwezig in deze Surinaamse E- β -thalassaemie patiënten met 28 patiënten van Malaysia, China en Georgia (USA). De meerderheid van de 28 patiënten bezochten een haematologische kliniek in Kuala Lumpur, 5 waren afkomstig van het zuidelijk gedeelte van China en één patiënt (D.D) van Georgia was van gemengd Koreaans-Italiaans afkomst. Alle patiënten van Suriname met de E- β -thalassaemie conditie waren van Indonesische of Indiase afkomst. Een totaal van 54 chromosomen van 27 individuen uit Suriname werden geanalyseerd, voornamelijk m.b.v. hybridisatie van specifieke oligonucleotide probes, na DNA amplificatie. Zes verschillende β -thalassaemie mutaties, inclusief de β^E mutatie werden aangetoond in deze 6 Surinaamse families. Ook werd een zeldzame splice function mutatie aangetoond [IVS 1-2 (T \rightarrow C)], welke eerder was gevonden in een zwarte Amerikaanse tiener en een Algerijns kind.

In *hoofdstuk 5* wordt een unieke vorm van δ - β -thalassaemie beschreven welke is aangetoond in twee generaties van een Hidoestaans-Surinaamse familie. De propositus is een 19 jaar oude vrouw die maandelijks bloedtransfusies ontving. DNA van leden van deze familie is bestudeerd m.b.v. restrictie enzym analyse. Gene mapping studies toonden aan dat er geen abnormale α -gen veranderingen waren in de zes bestudeerde individuen van de familie. Onderzoek van het β -globine gen, met gebruikmaking van de β IVSII en pRK 28 probes, indiceerden de aanwezigheid van een grootte deletie inhoudende de β , δ en $\psi\beta$ genen.

Het 3' breekpunt van deze deletie lag 1 kb 3' van het γ gen terwijl de deletie eindigt 10 kb 3' van het β gen, net buiten het gebied van repeterende

sequenties genaamd Kpn 1 of L1. De minimale lengte van deze deletie wordt geschat op 31,6 kb. Een IVS 1-5 (G → C) mutatie was tevens aanwezig in de propositus (*in trans*) van de δ - β^0 deletie. Vrij hoge foetaal Hb percentages (16-29%) werden waargenomen in de heterozygoten van de Surinaamse (δ - β)⁰-thalassaemie met een gemiddelde α ₂ γ : α ₁ γ ratio van 85:15.